Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med.H.-W.Altmann

ZUR MORPHOLOGIE VON MAGENFRÜHCARCINOMEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG BENACHBARTER PRAE-CANCERÖSER SCHLEIMHAUTVERÄNDERUNGEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günter Schwarzbach

aus Bad Königshofen

Würzburg, den 25.01.1982

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med.H.-W.Altmann

ZUR MORPHOLOGIE VON MAGENFRÜHCARCINOMEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG BENACHBARTER PRAE-CANCERÖSER SCHLEIMHAUTVERÄNDERUNGEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günter Schwarzbach

aus Bad Königshofen

Würzburg, den 25.01.1982

Referent: Professor Dr.med.W.Romen
Korreferent: Professor Dr.med.H.-W.Altmann
Dekan: Professor Dr.med.K.A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODE	4
C.	ERGEBNISSE	10
	1. Alters- und Geschlechtsverteilung der fortgeschrittenen Magencarcinome sowie der Magenfrühcarcinome	10
	2. Häufigkeit der Magenfrühcarcinome bezogen auf die Gesamtzahl der Magencarcinome	12
	3. Einteilung der Magenfrühcarcinome nach ihrem makroskopischen Typ und die hierauf bezogene Häufigkeitsverteilung	13
	4. Lokalisation der Magenfrühcarcinome	14
	5. Histologische Einteilung der Magenfrühcarcinome in Anlehnung an GRUNDMANN (1975)	15
	6. Histologische Einteilung der Magenfrühcarcinome nach LAURÉN (1965)	16
	7. Infiltrationstiefe der Magenfrühcarcinome in Abhängigkeit von ihrem makroskopischen Typ sowie Auftreten von Lymphknotenmetastasen	17
	8. Schleimhautveränderungen in der Nachbarschaft von Magenfrühcarcinomen, insbesondere präcanceröse Zell- und Gewebsveränderungen	19
D.	DISKUSSION	31
E.	ZUSAMMENFASSUNG	43
F.	LITERATURVERZEICHNIS	45

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0035

A. E i n l e i t u n g

Durch die Fortentwicklung der endoskopischen Technik wurden zunächst in Japan, das eine weit höhere Häufigkeit der Magencarcinome aufweist, und zunehmend auch hier in Europa Magencarcinome in einem frühen Ausbreitungsstadium erkannt und behandelt.

Der Begriff Magenfrühcarcinom wurde im Jahre 1962 durch die japanische Gesellschaft für Endoskopie geprägt (KURU 1967) und hat allgemein Anklang gefunden. Definitionsgemäß ist für diesen Begriff nur die Tiefenausdehnung des Carcinoms in den Magenwandschichten von Bedeutung. Er findet für die Fälle Anwendung, bei denen der Tumor im Magen auf die Tela mucosa und submucosa beschränkt ist. Der Terminus sagt nichts über etwaige Lymphknotenmetastasen aus. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen widerspricht also nicht dieser Definition des Frühcarcinoms. Der Begriff Frühcarcinom beinhaltet auch keine Aussage über die Flächenausdehnung. Mit der Stadieneinteilung durch die UICC (1979) bahnt sich ein befriedigender Ersatz der Nomenklatur an, im Augenblick ist der Terminus allerdings noch fest im endoskopischen Sprachgebrauch verankert.

Der Zeitbegriff "früh" erscheint im wesentlichen dadurch gerechtfertigt, daß bei entsprechend durchgeführter Operation eine 5-Jahres-Heilungsrate von über 90% resultiert (OEHLERT 1978, ELSTER et al. 1979).

Nach ELSTER et al. (1979) ergeben sich somit 4 wichtige Merkmale:

1. Das Magenfrühcarcinom weist, ebenso wie der fortgeschrittene Magenkrebs alle histologischen Kriterien der Malignität auf.
2. Es gibt keinen speziellen oder charakteristischen histologischen Typ.
3. Die Besonderheit liegt in den topographischen Gegebenheiten der Wachstumsart, wobei die Flächenausdehnung für die Definition keine Rolle spielt.
4. Das klinische Kennzeichen ist die gute Prognose: die postoperative 5-Jahres-Heilungsrate liegt bei über 90%.

Da eine endoskopische Reihenuntersuchung zur Erfassung der magenkrebsgefährdeten Patienten, wie etwa die Röntgenreihenuntersuchung zur Tuberkulosebekämpfung, nicht durchführbar ist, hat man sich bemüht, Gruppen von Patienten zu erfassen, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko bezüglich des Magencarcinoms belastet sind. Solche Patienten können dann einer regelmäßigen Kontrolluntersuchung zugeführt werden. Als derartige Risikoerkrankungen (PRECANCEROUS CONDITIONS) sind die perniciöse Anämie, der Morbus Menetrier, der resezierte Magen und hyperplasiogene Polypen bekannt.

Neben diesen allgemeinen Erkrankungen, die mit einem erhöhten Magencarcinomrisiko belastet sind, kann man morphologisch faßbare Veränderungen in der Magenschleimhaut (PRECANCEROUS LESIONS) erkennen, die im Vorfeld der Carcinomentstehung angesiedelt sind und deren Schweregrad eine gewisse Abschätzung des Risikos der Carcinomentstehung erlaubt.

Da eine Carcinogeneinwirkung die gesamte Magenschleimhaut betrifft, sind vor allem in carcinomtragenden Mägen zusätzlich auch praecanceröse Veränderungen der Schleimhaut zu erwarten. Insbesondere erschien es uns im Hinblick auf den Nachweis solcher praecanceröser Magenschleimhautveränderungen aussichtsreich, die Magenschleimhaut in der Umgebung von Magenfrühcarcinomen zu untersuchen und diese praecancerösen Veränderungen mit der Morphologie der Magenfrühcarcinome in Beziehung zu setzen, um die histogenetischen Kenntnisse zu erweitern, die praecancerösen Schleimhautveränderungen sicherer zu erfassen und von dem Magenfrühcarcinom abzugrenzen.

Wir haben deshalb die Ausdehnung und den Schweregrad der Gastritis, sowie die Art der intestinalen Metaplasie und insbesondere das Auftreten von schweren Dysplasien in der Nachbarschaft von Magenfrühcarcinomen untersucht. Weiterhin haben wir im Hinblick auf die Histogenese der Carcinome jeweils unter Anwendung der AB-PAS-Reaktion bei pH 2,5 zur differenzierten Darstellung von saurem und neutralem Schleim versucht zu bestimmen, ob die schwere Dysplasie auf der originären Magenschleimhaut oder auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie entstanden war.

B. Untersuchungsgut und Methode

Untersucht wurden 24 Magenresektate mit Magenfrühcarcinomen von insgesamt 718 Magencarcinomen aus dem Untersuchungsgut des Pathologischen Institutes der Universität Würzburg in dem Zeitraum vom 1. Januar 1974 bis 31. Dezember 1976.

Als Magenfrühcarcinom wurden entsprechend der Definition der Japanischen Gesellschaft für Endoskopie Carcinome bezeichnet, deren Ausbreitung sich auf die Schleimhaut und die tela submucosa beschränkt. Für die Einteilung als Magenfrühcarcinom ist definitionsgemäß das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen nicht von Bedeutung.

Die Magenresektate mit Magenfrühcarcinomen wurden in zahlreichen Stufenschnitten aus dem Carcinombereich und dem Randbezirk mit dem Übergang zur erhaltenen Magenschleimhaut histologisch aufgearbeitet. Routinegemäß wurde eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) angefertigt. Ebenso wurden die Resektaträder und alle aufgefundenen Lymphknoten im anhängenden Fettgewebe untersucht.

Von allen Magenfrühcarcinomen wurde eine Kombinationsfärbung, bestehend aus Alcianblau-8GS und periodic-acid-Schiff-reaction (AB-PAS-Färbung) bei einem pH von 2,5 durchgeführt (MOWRY 1958). Diese Färbung erlaubt eine Differenzierung von sauren und neutralen Schleimarten. Saure Schleimarten färben sich leuchtend blau an, während sich neutraler Schleim rot färbt. Mischungen von saurem und neutralem Schleim sind an einer violetten Färbung zu erkennen.

Von den insgesamt 24 Magenfrühcarcinomen standen von 23 die histologischen Präparate für eine Auswertung zur Verfügung. In einem Fall lagen die histologischen Schnitte nicht mehr zur differenzierten Aufarbeitung vor, sodaß dieser Fall nur in die Statistik mit einbezogen werden konnte.

Ausgewertet wurden die Alters- und Geschlechtsverteilung der Magenfrühcarcinome im Vergleich zu den fortgeschrittenen Magencarcinomen und das Verhältnis von Magenfrühcarcinomen zu fortgeschrittenen Magencarcinomen.

Die makroskopische Einteilung der Typen der Magenfrühcarcinome erfolgte gemäß den Angaben der Japanischen Gesellschaft für Endoskopie von 1962 (MURAKAMI 1971) in vorgewölbte, ulcerierte und oberflächliche Typen (Abbildung 1).

Weiterhin wurde die Lokalisation der Magenfrühcarcinome im Magen aufgezeichnet und auf das Auftreten multipler Magenfrühcarcinome geachtet.

Die Infiltrationstiefe der Magenfrühcarcinome wurde zu den makroskopischen und histologischen Typen in Beziehung gesetzt.

Die histologische Einteilung erfolgte einerseits in Anlehnung an die von GRUNDMANN (1975) vorgeschlagene Klassifizierung und zusätzlich nach der von LAURÉN (1965) angegebenen Einteilung in Carcinome vom intestinalen und vom diffusen Typ.

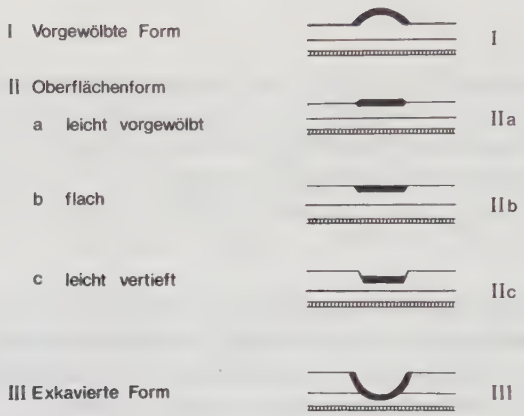


Abbildung 1:

Makroskopische Einteilung der Magenfrühcarcinome nach Angaben der Japanischen Gesellschaft für Endoskopie (1962).

Tabelle 1: Histologische Einteilung der Magencarcinome in Anlehnung an GRUNDMANN (1975).

UNIFORME CARCINOME

- Adenocarcinom
- Siegelringzell-Carcinom
- Anaplastisches Carcinom

PLURIFORME CARCINOME

- Adeno- + Siegelringzell-Carcinom
- Adeno- + anaplastisches Carcinom
- Siegelringzell- + anaplastisches Carcinom
- Adeno-Siegelringzell- + anaplastisches Carcinom

Tabelle 2: Histologische Einteilung der Magencarcinome nach LAURÉN (1965).

INTESTINALER TYP:	Architektur mit großdrüsigen und papillären Strukturen. Scharfe Tumorrandbegrenzung. Große zylindrische, polarisierte Tumorzellen mit ausgeprägter Zellpolymorphie und großen, polymorphen, hyperchromatischen Kernen. Häufig Mitosen.
DIFFUSER TYP:	Architektur mit verstreuten oder in kleinen soliden Komplexen gelegenen Tumorzellen sowie gelegentlich kleindrüsige Differenzierung. Unscharfe Tumorrandbegrenzung. Kleine Tumorzellen mit relativ gleichmäßigen, wenig hyperchromatischen Kernen. Wenig Mitosen.
NICHT BESTIMMBARER TYP:	Carcinome, die keinem der ersten beiden Typen sicher zugeordnet werden können.

Besondere Aufmerksamkeit wurde den Magenschleimhautveränderungen in der Nachbarschaft der Magenfrühcarcinome gewidmet, um praecanceröse Schleimhautveränderungen zu erfassen. Zunächst wurde bei der mikroskopischen Beurteilung das Ausmaß und der Grad einer gleichzeitig vorliegenden Gastritis bestimmt.Weiterhin erfolgte eine Beurteilung der intestinalen Metaplasie, die in eine komplette, inkomplette,

proliferierende und eine intestinale Metaplasie vom Borderline Typ eingeteilt wurde (HEILMANN 1978, YOSHII 1980, JASS 1980).

Die dysplastischen Epithelveränderungen in der originären Magenschleimhaut, sowie in der intestinal umgebauten Schleimhaut erfolgte nach den von OEHLERT (1975) angegebenen Kriterien, insbesondere im Hinblick auf die schwere Dysplasie - Dysplasie III nach OEHLERT - die mit dem Begriff Borderline Lesion gleichzusetzen ist.

Die von OEHLERT als Dysplasie III bezeichnete Veränderung des Oberflächenepithels beinhaltet folgende Umbauvorgänge: Eine ausgeprägte Umwandlung der kryptenartigen Foveolae gastricae in drüsige Strukturen, die von einem meist mehrreihigen Epithel mit deutlicher Kernpolymorphie, vergrößerten Nukleolen und zytoplasmatischer Basophilie mit völligem Verlust der Schleimbildung ausgekleidet sind. Durch die knospenartigen Epithelproliferationen in der Lichtung der drüsenartigen Magengrübchen werden solide Zellstränge vorgetäuscht. Die Begrenzung gegen die Basalmembran wird durch die Ausbildung von Zellknospen mit zahlreichen Mitosen unscharf. In Querschnitten ist die Dos-à-dos-Stellung der von mehrreihigem Epithel ausgekleideten drüsenartigen Foveolae erkennbar. Weiterhin findet sich eine vermehrte Kerndichte als Folge der Verschiebung der Kern-Plasma-Relation. Durch den Verlust der Schleimbildung kommt es zu größeren inkompletten Erosionen und man erkennt innerhalb ausgeweiteter Magengrübchen abgestoßene Epithelien, Kerntrümmer sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten. Diese Umbau-

zonen findet man am häufigsten bei der chronisch-atrophischen Gastritis sowie in Ulcusrändern, wobei gleichzeitig eine foveoläre Hyperplasie oder intestinale Metaplasie besteht. Die dieser Form der Dysplasie eigene Persistenz der Panethschen Körnerzellen läßt die Dysplasie auf die intestinale Metaplasie zurückführen. Diese als Dysplasie III bezeichneten Veränderungen entsprechen den von GRUNDMANN (1975) beschriebenen "schweren"Dysplasien.

C. Ergebnisse

1. Alters- und Geschlechtsverteilung der fortgeschrittenen Magencarcinome sowie der Magenfrühcarcinome

Die Analyse der Altersverteilung zeigt einen deutlich unterschiedlichen Altersgipfel von den fortgeschrittenen Magencarcinomen und den Magenfrühcarcinomen. Bei den 692 fortgeschrittenen Magencarcinomen ergab sich ein Altersgipfel bei 70 Jahren mit einer Streuung von 16 Jahren bis 91 Jahren, während der Altersgipfel bei den 24 Magenfrühcarcinomen bei 63 Jahren mit einer Streuung von 44 Jahren bis 84 Jahren um 7 Jahre früher lag (Abbildung 2).

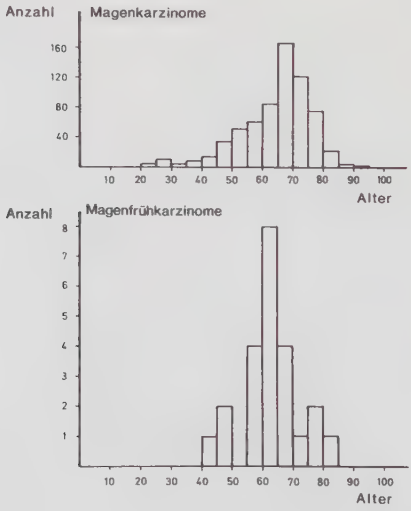


Abbildung 2:
Altersverteilung der fortgeschrittenen Magencarcinome und Magenfrühcarcinome.

Die Geschlechtsverteilung zeigte bei den 692 fortgeschrittenen Magencarcinomen 418 (60%) männliche und 276 (40%) weibliche Patienten. Bei den 24 Magenfrühcarcinomen ergab sich eine Geschlechtsverteilung von 10 (42%) männlichen und 14 (58%) weiblichen Patienten (Abbildungen 3 und 4).

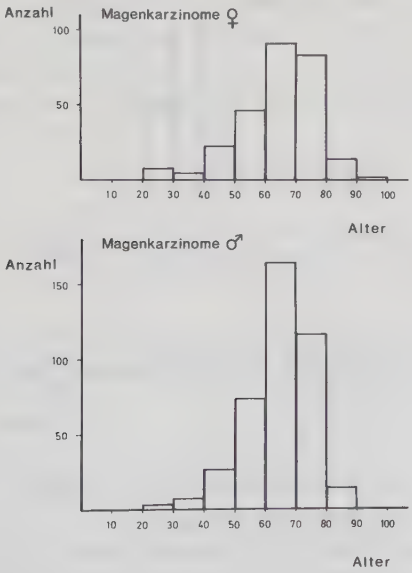


Abbildung 3:

Geschlechtsabhängige Altersverteilung der fortgeschrittenen Magencarcinome.

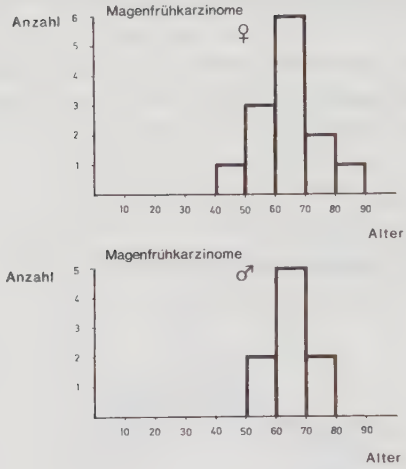


Abbildung 4:
Geschlechtsabhängige Altersverteilung der Magenfrühcarcinome.

2. Häufigkeit der Magenfrühcarcinome bezogen auf die Gesamtzahl der Magencarcinome

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Früherkennungsmaßnahmen kommt der Zahl der entdeckten Magenfrühcarcinome im Verhältnis zu den fortgeschrittenen Magencarcinomen eine besondere Bedeutung zu.

Bei den insgesamt 718 fortgeschrittenen Magencarcinomen in unserem Untersuchungsgut betrug der Anteil der Magenfrühcarcinome mit 24 nur 3,3%.

3. Einteilung der Magenfrühcarcinome nach ihrem makroskopischen Typ und die hierauf bezogene Häufigkeitsverteilung

Nach der Einteilung der Japanischen Gesellschaft für Endoskopie der Magenfrühcarcinome, die vom makroskopischen Aspekt ausgeht, ergab sich im vorliegenden Untersuchungsgut folgende Verteilung der makroskopischen Typen (MURAKAMI 1971):

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Magenfrühcarcinome nach ihrem makroskopischen Typ.

Makroskopischer Typ	I	IIa	IIb	IIc	III
Anzahl der Magenfrühcarcinome n=23	3	4	5	2	9

Am häufigsten wurden Magenfrühcarcinome vom oberflächlichen Typ II in 11 Fällen, gefolgt von 9 Fällen des ulcerierten Typs III gefunden, während der vorgewölbte Typ 1 nur in 3 Fällen beobachtet wurde.

4. Lokalisation der Magenfrühcarcinome

Die topographische Verteilung der Magenfrühcarcinome ergab in der Mehrzahl eine Lokalisation im unteren Magendrittel, während nur wenige Magenfrühcarcinome im mittleren Magendrittel gefunden wurden (Abbildung 5). Im Fundus und Kardiabereich lagen im vorliegenden Untersuchungsgut keine Magenfrühcarcinome.

Multiple Magenfrühcarcinome konnten in keinem der untersuchten Magenresektate nachgewiesen werden.

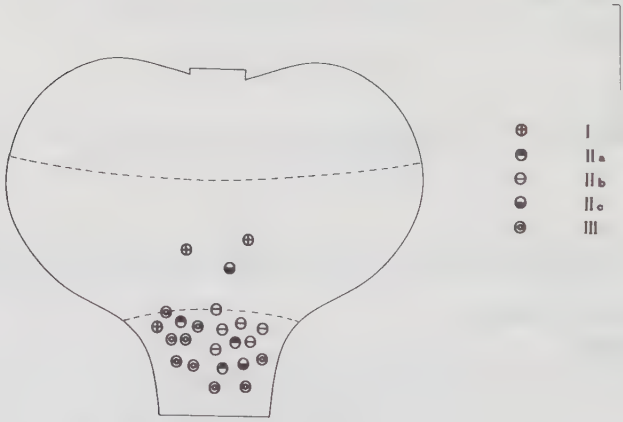


Abbildung 5:

Topographische Verteilung der Magenfrühcarcinome unter Berücksichtigung des makroskopischen Typs.

5. Histologische Einteilung der Magenfrühcarcinome in Anlehnung an GRUNDMANN (1975)

Die Analyse der Komponenten der Magenfrühcarcinome nach dem differenzierten Einteilungsvorschlag von GRUNDMANN (1975) zeigt, daß in 16 von 23 Fällen ein uniformes histologisches Bild vorliegt, wobei die Adenocarcinome mit 12 Fällen weit überwiegen.Bei den uniformen Adenocarcinomen sind vorwiegend mäßig bis hoch differenzierte Formen mit mittelgroßen Drüsen zu finden. In 7 Fällen waren pluriforme Carcinome mit wechselnden histologisch differenzierten Komponenten zu beobachten. Die drüsige Komponente in den pluriformen Carcinomen war meist kleindrüsig und wenig differenziert. Insbesondere ergab ein Fall eine Kombination von kleindrüsig, wenig differenzierten und anaplastischen Tumoranteilen neben typischen Siegelringzellen.

Tabelle 4: Histologische Einteilung der Magenfrühcarcinome in Anlehnung an GRUNDMANN (1975)

UNIFORME CARCINOME	
Adenocarcinom	12
Siegelringzellcarcinom	3
Anaplastisches Carcinom	1
PLURIFORME CARCINOME	
Adeno- + Siegelringzell-Carcinom	1
Adeno- + Anaplastisches-Carcinom	2
Siegelringzell- + Anaplastisches-Carcinom	3
Adeno- + Siegelringzell- + Anaplastisches-Carcinom	1

6. Histologische Einteilung der Magenfrühcarcinome nach LAURÉN (1965)

Dem Vorschlag von LAURÉN (1965) folgend, der eine Einteilung der Magencarcinome in einen intestinalen Typ, einen diffusen Typ, sowie in eine Gruppe von nicht bestimmbaren Carcinomen vornahm, wenn ein Carcinom einer der beiden ersten Gruppen nicht sicher zugeordnet werden konnte, ergaben sich in dem vorliegenden Untersuchungsgut 12 Carcinome vom intestinalen Typ, 9 vom diffusen Typ und 2 Carcinome, die als nicht bestimmbar eingruppiert werden mußten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Histologische Einteilung der Magenfrühcarcinome nach LAURÉN (1965).

Histologischer Typ	Anzahl (n=23)
Intestinaler Typ	12
Diffuser Typ	9
Typ nicht bestimmbar	2

7. Infiltrationstiefe der Magenfrühcarcinome in Abhängigkeit von ihrem makroskopischen Typ sowie Auftreten von Lymphknotenmetastasen

a) Infiltrationstiefe

Definitionsgemäß wurden nur solche Magencarcinome als Magenfrühcarcinome bezeichnet, die keine Infiltration der Tunica muscularis propria aufwiesen. 14 Magenfrühcarcinome waren noch auf die Schleimhaut beschränkt, während 9 der untersuchten Magenfrühcarcinome die muscularis mucosae überschritten hatten und in die Tela submucosa vorgedrungen waren.

Eine Gegenüberstellung der Infiltrationstiefe mit den makroskopischen Typen der Magenfrühcarcinome (Tabelle 6) läßt erkennen, daß in dem vorliegenden Untersuchungsgut die vorgewölbten Typen (I) und die ulcerierten Typen (III) häufiger noch auf die Schleimhaut beschränkt waren, während die oberflächlichen Typen (II) etwas häufiger bereits die Tela submucosa infiltriert hatten.

Tabelle 6: Infiltrationstiefe der Magenfrühcarcinome in Abhängigkeit vom makroskopischen Typ.

Infiltrationstiefe und Lymphknotenmetastasen	makroskopischer Typ I (n=3)	II (n=11)	III (n=9)
Tunica mucosa	2	6	6
Tela submucosa	1	5	3
Lymphknotenmetastasen	1	1	1

Eine Gegenüberstellung der histologischen Typen des Magenfrühcarcinoms nach LAURÉN (1965) mit der Infiltrationstiefe (Tabelle 7) zeigt, daß die Carcinome vom intestinalen Typ deutlich häufiger schon bis in die Tela submucosa vorgedrungen waren, als die Carcinome vom diffusen Typ, die sich in der Mehrzahl noch im Schleimhautniveau ausbreiteten.

Tabelle 7: Infiltrationstiefe der Magenfrühcarcinome in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach LAURÉN (1965).

Infiltrationstiefe und Lymphknotenmetastasen	Histologischer Typ nach LAURÉN intestinal (n=12)	diffus (n=9)	nicht bestimmbar (n=2)
Tunica mucosa	5	7	2
Tela submucosa	7	2	0
Lymphknotenmetastasen	1	2	0

b) Lymphknotenmetastasen

Insgesamt konnten bei 3 der 23 untersuchten Magenfrühcarcinome Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Bei der geringen Anzahl ließ sich in der Gegenüberstellung der Lymphknotenmetastasen mit dem makroskopischen Typ (Tabelle 6) einerseits und dem histologischen Typ nach

LAURÉN (Tabelle 7) andererseits keine sichere Aussage machen. Es ist jedoch auffällig, daß bei den intestinalen Carcinom-Typen trotz der häufigen Infiltration der Tela submucosa nur in einem Fall eine Lymphknotenmetastase auftrat, während die diffusen Typen häufiger noch auf die Schleimhaut beschränkt waren und trotzdem in zwei Fällen Lymphknotenmetastasen aufwiesen.

8. Schleimhautveränderungen in der Nachbarschaft von Magenfrühcarcinomen, insbesondere präcanceröse Zell- und Gewebsveränderungen

Die Beurteilung der G a s t r i t i s in den Magenresektaten mit Magenfrühcarcinomen zeigte in allen Resektaten eine atrophische Gastritis im Antrumbereich. Als deren Teilsubstrat war auch regelmäßig eine intestinale Metaplasie zu finden. Im Corpusbereich nahm die Häufigkeit der atrophischen Gastritis deutlich ab. Sie konnte in 13 Resektaten festgestellt werden, während die übrigen 10 Resektate nur eine Oberflächengastritis der Corpusschleimhaut aufwiesen.

Der Vergleich zwischen Art und Ausdehnung der Gastritis mit dem histologischen Typ der Carcinome nach LAURÉN (Tabelle 8) läßt erkennen, daß in allen Fällen sowohl bei dem intestinalen Carcinom Typ als auch beim diffusen Carcinom Typ eine atrophische Antrumgastritis vorlag. Die pyloro-cardiale Ausdehnung der atrophischen Gastritis war jedoch bei den beiden Carcinomtypen unterschiedlich. Während beim intestinalen Typ in 10 von 12 Fällen auch in der Corpusschleimhaut eine atrophische Gastritis vor-

lag, zeigte der diffuse Typ nur in 3 von 9 Fällen eine atrophische Corpusgastritis.

Eine intestinale Metaplasie war in 22 Resektaten als Teilsubstrat der atrophischen Gastritis in unterschiedlicher Ausdehnung zu erkennen. Nur in einem Fall war keine intestinale Metaplasie nachweisbar.

Die genauere Analyse der intestinalen Metaplasie zeigte in 22 Resektaten eine komplette intestinale Metaplasie (Abbildung 6), die durch ausgeprägte Krypten und zottenartige Strukturen und ausdifferenzierte resorbierende Zylinderepithelien mit einem Mikrovillisaum an der Oberfläche sowie eingestreuten meist zahlreichen Becherzellen und auch Paneth`schen Körnerzellen an der Kryptenbasis gekennzeichnet war.

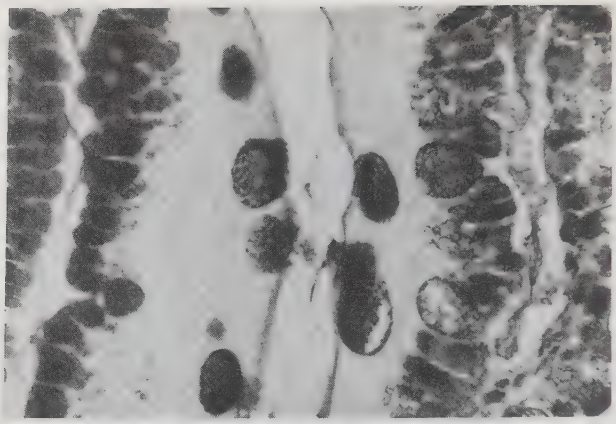
Mit der AB-PAS-Färbung wurde der saure Schleim der Becherzellen leuchtend blau dargestellt, während die benachbarten resorbierenden Zylinderepithelien keine Cytoplasmaanfärbung aufwiesen, sondern nur eine Rotfärbung des Mikrovillisaumes zeigten.

In allen Resektaten mit einer kompletten intestinalen Metaplasie konnten auch kleinere Bezirke mit einer inkompletten intestinalen Metaplasie beobachtet werden, die erst bei der AB-PAS-Färbung deutlich hervortraten. Die inkomplette intestinale Metaplasie (Abbildung 7) war durch die Kombination von typischen Becherzellen mit saurem Schleimgehalt und benachbarten schleim-

Abbildung 6:

Komplette intestinale Metaplasie, Krypten, ausgekleidet mit resorbierenden Zylinderepithelien und zahlreiche eingestreute Becherzellen. Schmale basale Regenerationszone. HE, x 70.

bildenden Zylinderepithelien charakterisiert, die im apikalen Cytoplasmasaum neutrale Schleimsubstanzen enthielten mit einer entsprechenden Rotfärbung bei der AB-PAS-Färbung.



A B C

Abbildung 7:

A - Normales Epithel der Foveolae gastricae:
Gleichmäßige Zylinderepithelien mit apikalem saurem PAS-positivem Schleim.

B - Komplette intestinale Metaplasie:
Ausgereifte resorbierende Zylinderepithelien mit PAS-positivem Mikrovillisaum und eingestreuten Becherzellen mit saurem Alcianblau-positivem Schleim.

C - Inkomplette intestinale Metaplasie:
Kombination von typischen Becherzellen mit saurem Alcianblau-positivem Schleim und zylindrischen Epithelien mit wechselndem saurem PAS-positivem Schleim.

AB-PAS-Färbung bei pH 2,5, x 420.

Bezirke mit einer p r o l i f e r i e r e n d e n intestinalen Metaplasie (Abbildung 8) lagen in 17 der

Abbildung 8:

Proliferierende intestinale Metaplasie: Becherzellarme Krypten, bis zur Mitte der Schleimhauthöhe verbreiterte basale Regenerationszone.
HE, x 70

23 Resektate mit Magenfrühcarcinomen vor. Als Ausdruck einer erhöhten Proliferation zeigte sich eine Verbreiterung der basalen Proliferationszone mit basophilen indifferenten Epithelien bis etwa zur Mitte der Schleim-

hauthöhe und einer Ausdifferenzierung zur Oberfläche hin. In diesen Abschnitten mit einer proliferierenden intestinalen Metaplasie können sowohl komplette als auch inkomplette Metaplasien vorkommen.

Besondere Beachtung wurde dem Auftreten von s c h w e r e n D y s p l a s i e n als präcancerösen Zell- und Gewebsläsionen (Dysplasie Grad III nach OEHLERT) in den Resektaten geschenkt. In 10 Resektaten waren meist in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Magenfrühcarcinomen solche Dysplasien darzustellen. In der originären Magenschleimhaut waren schwere Dysplasien nur in 3 Resektaten zu finden, während in 8 Resektaten die schwere Dysplasie offenbar auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie entstanden war (Abbildung 9).

Abbildung 9:

Schwere Dysplasie der Magenschleimhaut auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie mit einzelnen Becherzellen (➡). HE, x 105.

Als Beweis für eine vorausgegangene und zugrunde liegende intestinale Metaplasie wurde der Nachweis von einzelnen verstreuten Becherzellen in den atypischen Drüsen sowie das Auftreten einzelner Paneth´scher Körnerzellen angesehen. In einem Resektat konnten schwere Dysplasien in der originären Magenschleimhaut und auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie gezeigt werden.

Tabelle 8: Darstellung der Beziehung zwischen Gastritis, Dysplasie III und dem histologischen Carcinomtyp nach LAURÉN.

	Histologischer Typ nach LAURÉN	
	intestinal (n=12)	diffus (n=9)
Atrophische Gastritis		
im Antrum	12	9
im Corpus	10	3
Prolieferierende intestinale Metaplasie	12	5
Dysplasie III gesamt	10	1
in der originären Magenschleimhaut	3	0
auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie	8	1

Der Vergleich der proliferierenden intestinalen Metaplasie mit den histologischen Carcinomtypen vom intestinalen und

diffusen Typ nach LAURÉN (Tabelle 8) ergab, daß bei allen intestinalen Typen gleichzeitig eine proliferierende intestinale Metaplasie vorlag, während nur in 5 Resektaten mit einem diffusen Carcinomtyp eine proliferierende intestinale Metaplasie vorhanden war.

Besonders auffällig war die Verteilung der schweren Dysplasie in Beziehung zu den intestinalen und diffusen Carcinomtypen. Während bei den Resektaten mit diffusen Carcinomtypen nur eine Dysplasie auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie zur Darstellung kam, konnten bei den intestinalen Carcinomtypen 11 Dysplasien nachgewiesen werden, die in 3 Fällen in der originären Magenschleimhaut lagen und in 8 Fällen auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie entstanden waren.

In der überwiegenden Zahl der schweren Dysplasien lag ein charakteristisches Bild einer scharf umschriebenen sogenannten adenomatösen Dysplasie mit mittelgroßen drüsigen Verzweigungen der Foveolae oder der Krypten in Metaplasiebezirken mit einer flachen polypösen Erhabenheit vor. Die Schleimbildung der basophilen Epithelien war aufgehoben. Es bestand eine Zell- und Kernpolymorphie und eine erhöhte Mitoserate.

Neben dieser häufigen und gut abgegrenzten Form der Dysplasie kommen immer wieder seltenere Formen zur Darstellung, die gegen ein invasives Magenfrühcarcinom abzugrenzen sind.

In den untersuchten Resektaten waren mehrfach Bereiche mit einer mikroglandulären Dysplasie zu beobachten. Sie

waren gekennzeichnet durch relativ kleine drüsige Bezirke mit zum Teil unscharfer Begrenzung zur Tunica propria, so daß eine Abgrenzung gegen ein invasives Carcinom schwer fiel (Abbildung 10).

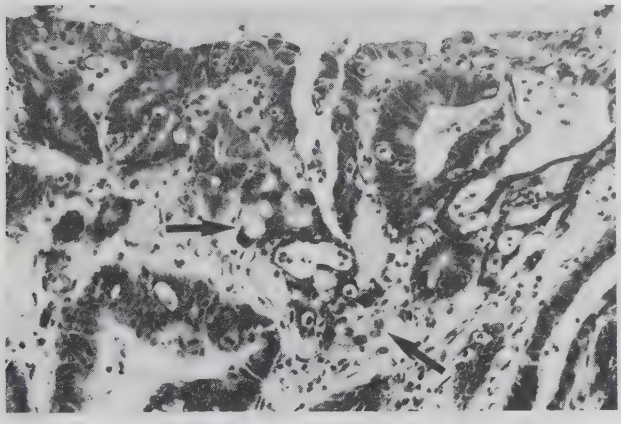


Abbildung 10:
Mikroglanduläre schwere Dysplasie der Magenschleimhaut mit kleindrüsigen Formationen und stellenweise unscharfer Begrenzung zum Stroma mit beginnender Invasion (➡). HE, x 270.

Bei den untersuchten Magenfrühcarcinomen lagen 3 uniforme Siegelringzellcarcinome vor und 5 pluriforme Carcinome mit

einem wechselnd großen Anteil von Siegelringzellen neben anderen Differenzierungen. In diesen Resektaten wurde insbesondere auf mögliche intraepitheliale Vorstadien eines Siegelringzellcarcinoms geachtet.

Immer wieder konnten umschriebene epitheliale Veränderungen gesehen werden, die sich im HE-gefärbten Präparat als ungeordnet und oft mehrreihig gelagerte schleimbildende Epithelien mit einem aufgetriebenen Cytoplasma darstellten. Die Kerne waren halbmondförmig an den Rand gedrängt. Das Bild erinnerte an Siegelringzellen. Diese Epithelien kleideten einzelne Foveolae aus und reichten manchmal bis ins Oberflächenepithel. Dieser Befund wurde von BORCHARD (1979) als globoide Dysplasie bezeichnet.

In einem Fall (Abbildungen 11 und 12) konnte in unmittelbarer Nachbarschaft eines Siegelringzellcarcinoms, das verstreutzellig die Tunica propria durchsetzte, eine solche globoide Dysplasie in dem erhaltenen Epithelverband der Foveolae beobachtet werden. Während die an anderer Stelle beobachteten globoiden Dysplasien in der AB-PAS-Färbung bei pH 2,5 eine Rotfärbung als Ausdruck des neutralen Schleimgehaltes aufwiesen, bot die globoide Dysplasie in dieser Magenbiopsie einen bemerkenswerten Befund. Neben einem normalen hochzylindrischen Epithel mit einer PAS-positiven-Reaktion als Ausdruck des Gehaltes an neutralem Schleim ohne Hinweis auf eine saure Schleimkomponente zeigten sich in dem Bereich mit der globoiden Dysplasie Epithelien, die offenbar sowohl sauren als auch neutralen Schleim aufwiesen und eine blau-rote Mischfarbe zeigten. Außerdem fiel eine Anhäufung dieser

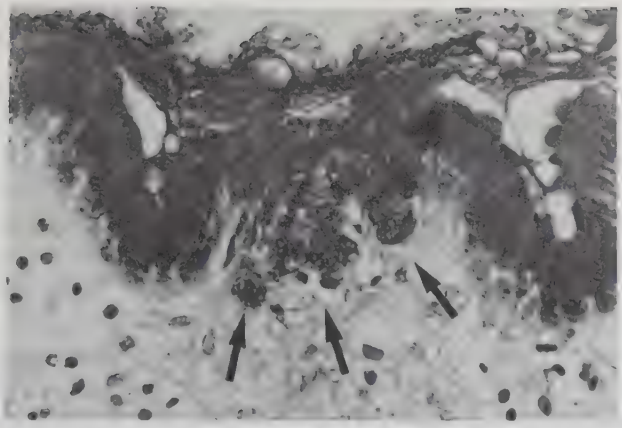


Abbildung 11:

Akkumulation amphophiler globoid-dysplastischer Epithelien an der Basalmembran mit beginnendem Abtropfen in die Lamina propria (➡). AB-PAS pH 2,5, x 270

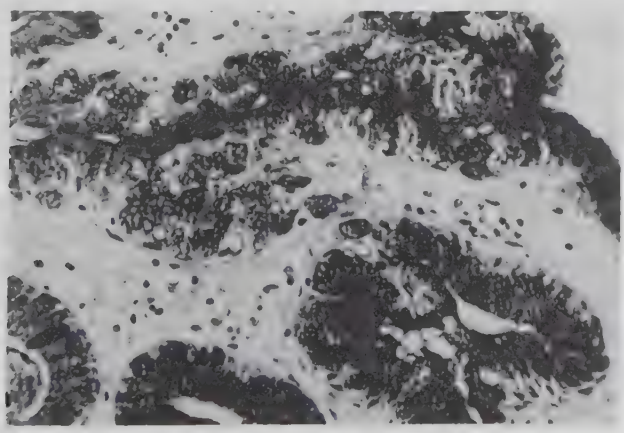


Abbildung 12:

Akkumulation amphophiler globoid-dysplastischer Epithelien an der Basalmembran einer Foveolae gastricae mit fortgeschrittenem Abtropfen in die Lamina propria in Form eines verstreutzellig wachsenden Siegelringzellcarcinoms.
AB-PAS pH 2,5, x 170

AB und PAS positiven Zellen an der Basalmembran auf. An mehreren Stellen konnte man auch ein Abtropfen dieser Epithelien in die Tunica propria beobachten. In den Siegelringzellen des Carcinoms war in einem Teil der Tumorzellen ein gleichartiges Färbeverhalten nachzuweisen, während andere Tumorzellen nur eine PAS-positive Schleimreaktion ergaben.

In einem weiteren Resektat mit einem uniformen Siegelringzellcarcinom war in umittelbarer Nachbarschaft des Carcinoms ein hyperplasiogener Magenpolyp vorhanden. Der Polyp wies Epithelbezirke auf, die in der HE-Färbung einer globoiden Dysplasie entsprachen.Globoid-dysplastische Epithelveränderungen waren an mehreren Stellen in größerer Ausdehnung in den hyperplastischen Foveolae gastricae und auch im Oberflächenepithel anzutreffen. Diese Epithelveränderungen mit einer auffällig vermehrten Schleimbildung werden eigentlich regelmäßig in hyperplasiogenen Magenpolypen gefunden und können als geradezu charakteristisch angesehen werden. Einen wichtigen Unterschied zu der vorher beschriebenen globoiden Dysplasie in der Nachbarschaft eines Siegelringcarcinoms ergab jedoch die Schleimdarstellung mit der AB-PAS-Färbung bei pH 2,5. Die Epithelien der hyperplasiogenen Polypen zeigten einen ausschließlichen neutralen Schleimgehalt.

D. Diskussion

Der Vergleich der Altersverteilung zwischen fortgeschrittenen Magencarcinomen und Magenfrühcarcinomen (Abbildung 2) zeigt, daß der Altersgipfel der Magenfrühcarcinome 7 Jahre vor dem Häufigkeitsmaximum der fortgeschrittenen Magencarcinome liegt. Da die Magencarcinome immer von der Schleimhaut ihren Ausgang nehmen, ist für jedes fortgeschrittene Carcinom ein obligates Stadium in seiner Entstehung zu postulieren, in dem es noch auf die Schleimhaut beschränkt war und die Kriterien eines Frühcarcinoms erfüllte. Diesem unterschiedlich langen Stadium als Frühcarcinom entspricht der um 7 Jahre frühere Altersgipfel der entdeckten Magenfrühcarcinome gegenüber den fortgeschrittenen Magencarcinomen. GRUNDMANN (1978) und SEIFERT (1974) berichten über eine ähnliche Altersverteilung der Magenfrühcarcinome im Vergleich zu den fortgeschrittenen Carcinomen.

Ganz im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von ELSTER et al. (1980), die feststellten, daß das mittlere Erkrankungsalter, wie auch der Altersgipfel der Magenfrühcarcinome um 10 Jahre höher liegen als bei den fortgeschrittenen Magencarcinomen. Die von den Autoren angegebene Äußerung, daß in ihrem Untersuchungsgut häufiger ältere Menschen gastrobioptisch untersucht wurden und somit die absolute Zahl der erfaßten Magencarcinome in diesem Lebensalter höher sei, kann die Diskrepanz nicht erklären. Mit einer größeren Zahl von entdeckten Magencarcinomen kommt keine Verschiebung des Altersgipfels der gleichzeitig entdeckten Magenfrühcarcinome zustande.

Unserer Meinung nach ist dieses von anderen Autoren abweichende Ergebnis dadurch bedingt, daß in der Untersuchung zwei verschiedene Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten verglichen wurden. Auf der einen Seite stehen 1344 Magencarcinome im Beobachtungszeitraum von 1945-1964, die von LAURÉN aufgeführt wurden, auf der anderen Seite 300 Magenfrühcarcinome, die im Zeitraum von 1969-1978 von ELSTER et al. (1980) mit diesen in Beziehung gesetzt wurden. Zwischen 1945 und 1964 wurde die Diagnose Magenfrühcarcinom wenn überhaupt sicherlich sehr selten gestellt. Weiterhin gilt es zu berücksichtigen, daß in den beiden Untersuchungszeiträumen die mittlere Lebenserwartung unterschiedlich war.

Ein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsabhängigkeit, wie er bei den vorliegenden Magencarcinomen mit 60% männlichen gegenüber 40% weiblichen Patienten gefunden wird (Abbildung 3), steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zahlreicher Autoren (JOHANSEN 1976, ELSTER et al. 1978, MILLER et al. 1975, REHS 1980). Zur Klärung dieses erhöhten Erkrankungsrisikos bei Männern wurden bisher zahlreiche Versuche der Deutung unternommen. Genetische Faktoren wurden ebenso untersucht wie unterschiedliches Ernährungsverhalten, einschließlich Genußmittelkonsum. Der Einfluß der Krebsvorsorgeuntersuchungen auf die Statistik dürfte in dem zugrundeliegenden Untersuchungszeitraum noch keine wesentliche Rolle spielen.

Im Gegensatz zu beinahe sämtlichen Autoren, welche sich mit dem Magenfrühcarcinom beschäftigen, zeigt sich in den

vorliegenden Fällen von Frühcarcinomen ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts (Abbildung 4). Eine Wertung dieses Ergebnisses scheint jedoch wegen der geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

In dem Untersuchungsgut des genannten Zeitraumes (1. Januar 1974 - 31.Dezember 1976) fanden sich unter den 718 Magencarcinomen nur 24 Magenresektate mit Frühcarcinomen(3,3%).

Vergleicht man die Ergebnisse europäischer mit denen japanischer Untersucher (ELSTER et al. 1975, GRUNDMANN 1978, BÜTTNER et al. 1975, MASUDA 1970, YAMAGATA et al. 1973), so wird deutlich, daß bedingt durch die in Japan üblichen Screening-Untersuchungen der Anteil der Magenfrühcarcinome dort wesentlich höher liegt.

In einer von MILLER et al. (1980) in 23 europäischen Ländern zwischen 1974 und 1978 durchgeführten Sammelstudie ergab sich ein Anteil von 6,3% Magenfrühcarcinomen gemessen an der Gesamtzahl von 20 281 Magencarcinomen. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen, so wird offensichtlich, daß sowohl durch verbesserte Kenntnis der makroskopischen Erscheinungsformen, wie auch durch den Einsatz optimaler technischer Mittel heute auch in Europa das Magenfrühcarcinom früher diagnostiziert wird und damit einen höheren Anteil an der Gesamtzahl der Magencarcinome einnimmt (GRUNDMANN 1978, ELSTER et al. 1978, MENNICKEN et al. 1978, ELSTER et al. 1979, BÜTTNER et al. 1975).

Interessant wäre deshalb eine Folgestudie im eigenen Untersuchungsgut in einem später liegenden Zeitraum, um eine Zunahme der Früherkennungsrate feststellen zu können. Diese Zunahme ist einerseits zu erwarten durch verbesserte Untersuchungsmethoden, andererseits jedoch auch durch eine absolute Zunahme der Magencarcinome und der Magenfrühcarcinome, wie sie aus den Untersuchungen von ELSTER et al. (1975) hervorgeht.

Nach der von der japanischen Gesellschaft für Endoskopie vorgeschlagenen Einteilung der Magenfrühcarcinome nach ihren makroskopischen Erscheinungsformen (Abbildung 1) ergibt sich bei den untersuchten Fällen ein auffälliges Überwiegen der Frühcarcinome vom Oberflächentyp sowie vom ulzerierten Typ. Frühcarcinome vom vorgewölbten Typ fanden sich nur in 3 Fällen (Tabelle 3).

Kombinationstypen, zum Beispiel IIc und III oder IIa und IIc, wie sie nicht selten gesehen werden (ELSTER et al. 1979, ELSTER et al. 1978, JOHANSEN 1976) sind bei den untersuchten Fällen nicht vertreten.

Das relativ seltene Auftreten des vorgewölbten Typs sowie das häufigere Auftreten der exkavierten Formen wird von zahlreichen Autoren gefunden (OKABE 1971, GRUNDMANN 1978, NAGAYO 1968). Besondere Bedeutung kommt dieser Beobachtung zu, wenn man die makroskopischen Erscheinungsformen in Beziehung zu den histologischen Typen der Magenfrühcarcinome setzt.

Auffällig ist dabei, daß die vorgewölbten Typen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eher hochdifferenzierte Frühcarcinome und die ulzerierten Formen meist entdifferenzierte Carcinome zeigen.

Bei den Oberflächenformen ist kein auffälliges Überwiegen eines bestimmten Differenzierungsgrades erkennbar. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch NAGAYO et al. (1965), ELSTER et al. (1975) und JOHANSEN (1976).

Die topographische Verteilung der Magenfrühcarcinome (Abbildung 5) mit dem deutlichen Überwiegen der Lokalisation im unteren Magendrittel wird von vielen Untersuchern bestätigt (OEHLERT 1978, WIENDL 1975, ELSTER et al. 1978, GRUNDMANN 1978, MILLER et al. 1975).

Die Antrumschleimhaut scheint also entweder den cancerogenen Einflüssen mehr ausgesetzt als die übrige Magenschleimhaut, oder sie zeigt eine größere Bereitschaft zu neoplastischen Veränderungen als die Schleimhaut des übrigen Magens.

Multilokuläres Vorkommen von Magenfrühcarcinomen liegt in keinem der untersuchten Fälle vor. ELSTER et al. (1978) wie auch HIROTA et al. (1980) finden dagegen in etwa 8% der Fälle multiples Auftreten von Frühcarcinomen. HIROTA et al. (1980) können dabei zusätzlich bei 900 untersuchten Fällen eine deutliche Zunahme der Häufigkeit von multiplem Auftreten von Magenfrühcarcinomen mit zunehmendem Alter der Patienten nachweisen.

Trotz der allgemeinen Bemühungen zu Vereinheitlichung der

Tumordiagnostik, die von der WHO vorgeschlagene Klassifikation zu verwenden, ergab sich bei der Anwendung der WHO-Klassifikation (1977), daß die Magencarcinome nur ungenügend in ihrer morphologischen Vielfalt erfaßt werden konnten. Als ein besonderer Mangel stellt sich heraus, daß die in unserem Untersuchungsgut in 7 Fällen vertretenen Carcinome mit wechselnden Differenzierungen in der WHO-Klassifizierung keinen Platz finden konnten, da hier jeweils nur uniforme Carcinomtypen aufgeführt werden.

Unter diesem Aspekt zeigte die von GRUNDMANN (1975) vorgeschlagene Einteilung der Magencarcinome eine differenziertere Einteilungsmöglichkeit. Als Grundtypen werden das Adenocarcinom, das Siegelringzellcarcinom und das anaplastische Carcinom aufgeführt. Diese Grundtypen haben wir als uniforme Carcinome bezeichnet und sie den pluriformen Carcinomen mit wechselnden Kombinationen dieser Grundtypen gegenübergestellt (Tabelle 4).

Dabei zeigte sich, daß alle Kombinationsmöglichkeiten dieser histologischen Bausteine vorkamen.

Unter den 9 von GRUNDMANN (1975) untersuchten Magenfrühcarcinomen fanden sich 2 pluriforme Carcinome. In einem Fall lag eine Kombination von einem Siegelringzelltyp mit einem anaplastischen Carcinom vor und im zweiten Fall konnte eine Kombination aller drei Grundtypen festgestellt werden. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnten wir in einem etwas höheren Anteil der Magenfrühcarcinome pluriforme Carcinome mit wechselnder Kombination

der Grundtypen nachweisen, wobei sich ebenfalls in einem Fall eine Kombination aller drei Grundtypen darstellte (Tabelle 4).

Im Hinblick auf eine prognostische Aussage erscheint eine genaue Analyse der Komponenten der Magenfrühcarcinome von Bedeutung, da nach den Kenntnissen der allgemeinen Tumorpathologie bei dem Auftreten einer entdifferenzierten Tumorkomponente mit einer schlechteren Prognose gerechnet werden muß. Unser Untersuchungsgut ist jedoch zu gering, um eine weitgehende prognostische Aussage zu erlauben.

Die Betrachtung der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in unserem Untersuchungsgut (Tabelle 7) läßt jedoch erkennen, daß bei den intestinalen Carcinomtypen trotz der häufigeren Infiltration der Tela submucosa nur in einem Fall bereits eine Lymphknotenmetastase vorlag, während die diffusen Carcinomtypen, obwohl sie überwiegend noch auf die Schleimhaut beschränkt waren, bereits in zwei Fällen Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Diese Beobachtung kann als Hinweis auf eine schlechtere Prognose der diffusen Carcinomtypen gewertet werden.

Auffällig war, daß bei den uniformen Adenocarcinomen nur hochdifferenzierte mittel- bis großdrüsige Carcinome zu finden waren, während die Adenocarcinomkomponente in den pluriformen Carcinomen meist kleindrüsig und wenig differenziert erschien.

Ein Vergleich der Einteilung nach LAURÉN mit der Einteilung nach GRUNDMANN läßt bei unserem Untersuchungsgut erkennen,

daß die 12 Carcinome vom intestinalen Typ den 12 uniformen hochdifferenzierten Adenocarcinomen nach GRUNDMANN entsprechen, während die 9 Carcinome vom diffusen Typ sich teils aus uniformen Siegelringzell- oder anaplastischen Formen teils aus der Gruppe der pluriformen Carcinome rekrutieren.

Ähnliche Ergebnisse in der Häufigkeit uniformer und pluriformer Carcinome beobachten ELSTER et al. (1975) bei der Untersuchung von 28 Magenfrühcarcinomen vom makroskopischen Typ IIc, die in 8 Fällen hochdifferenzierte Adenocarcinome, ein anaplastisches und 5 Siegelringzellcarcinome aufwiesen, während 13 Frühcarcinome als Mischtyp entsprechend unseren pluriformen Carcinomen eingeordnet werden mußten.

Die hochdifferenzierten Adenocarcinome bilden auch bei anderen Untersuchern die größte Gruppe der Magenfrühcarcinome (NAGAYO et al. 1965, NAKAMURA et al. 1967, JOHANSEN 1976), während uniforme Siegelringzellcarcinome und anaplastische wenig vorkommen. Bei diesen Untersuchern bilden die Mischtypen die zweitgrößte Gruppe.

Die Einteilung der Magenfrühcarcinome in drei Grundtypen nämlich Adeno-, Siegelringzell- und anaplastischen Typ legte es nahe, nach charakteristischen praecancerösen Veränderungen zu suchen, die diesen Carcinomtypen zugeordnet werden können.

Die Tatsache, daß wir in allen Fällen der untersuchten Magenfrühcarcinome eine atrophische Gastritis nachweisen

konnten, die in fast allen Fällen auch eine intestinale Metaplasie aufwies, erlaubt keine spezifische Zuordnung dieser Veränderungen zu einem Carcinomtyp. Die atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie ist unter diesem Gesichtspunkt als eine Krebsrisikoerkrankung (PRECANCEROUS CONDITION) einzuordnen und unterstützt die schon von KONJETZNY (1938) vertretene Auffassung, daß Magencarcinome nie in einer unveränderten Schleimhaut entstehen.

Auch der Befund einer proliferierenden intestinalen Metaplasie, den wir bei 17 der 23 Magenfrühcarcinome erheben konnten, läßt noch keine eindeutige Beziehung zu einem histologischen Carcinomtyp erkennen, obwohl hier bereits eine Tendenz deutlich wird. Es zeigt sich nämlich, daß bei allen 12 Frühcarcinomen vom intestinalen Typ eine proliferierende intestinale Metaplasie vorlag, während nur 5 der 9 Frühcarcinome vom diffusen Typ eine proliferierende intestinale Metaplasie erkennen ließen (Tabelle 8).

Erst die schwere Dysplasie zeigt eine eindeutige Beziehung zu den Magenfrühcarcinomen vom intestinalen Typ, in deren Nachbarschaft sie in 11 von 12 Fällen vorkam. Bei den 9 Resektaten mit einem diffusen Carcinomtyp dagegen wurde die schwere Dysplasie nur in einem Fall beobachtet (Tabelle 8). Die schwere Dysplasie erweist sich, wie auch andere Untersucher berichten (NAGAYO 1971, SUGANO et al. 1971, CAIN et al. 1973, SCHADE 1974, JOHANSEN 1976), als Initialstadium des Adenocarcinoms vom intestinalen Typ.

Die kombinierte AB-PAS-Färbung bei pH 2,5 erlaubte bei

unserer Untersuchung eine weitere Analyse der schweren Dysplasie. Durch die bei dieser Färbung differenzierten neutralen und sauren Mukosubstanzen konnte in 8 von 11 schweren Dysplasien aufgrund des Nachweises von einzelnen Becherzellen mit sauren Mukosubstanzen die Entstehung der schweren Dysplasie auf dem Boden einer intestinal umgebauten Schleimhaut dargestellt werden (Abbildung 9). In 3 Fällen war die schwere Dysplasie dagegen auf einer originären nicht intestinal umgebauten Schleimhaut entstanden.

Aufgrund dieser Beobachtungen läßt sich für das Adenocarcinom vom intestinalen Typ eine charakteristische Sequenz von histologischen Veränderungen postulieren. Sie beginnt einerseits mit einer atrophischen Gastritis mit intestinaler Metaplasie, schreitet über eine proliferierende intestinale Metaplasie zu einer schweren Dysplasie auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie fort und endet im Adenocarcinom vom intestinalen Typ, andererseits scheint die schwere Dysplasie auch in der originären Magenschleimhaut entstehen zu können.

Vorstadien des Siegelringzellcarcinoms als dem Prototyp des Carcinoms vom diffusen Typ wurden von WHITEHEAD (1973),GRUNDMANN (1975), HEILMANN (1978), ELSTER et al. (1979), WATANABE et al. (1979) sowie BORCHARD et al. (1979) im Tierexperiment dargestellt. Diese Veränderungen konnten jedoch nur in einzelnen Fällen beobachtet werden im Gegensatz zu den regelmäßig nachweisbaren schweren Dysplasien als Vorläufer des Adenocarcinoms.

In einem Fall eines Siegelringzellcarcinoms lagen epitheliale Zellveränderungen vor, die wir als Vorstadien eines Siegelringzellcarcinoms interpretiert haben. Solche epithelialen Veränderungen, die von BOCHARD (1979) als "globoide Dysplasie" bezeichnet wurden, stellen sich im HE-gefärbten Präparat als ungeordnete, oft mehrreihig gelagerte schleimbildende Epithelien mit einem aufgetriebenen Cytoplasma dar. Die Kerne sind an den Rand gedrängt. Das Bild erinnert an Siegelringzellen. Diese Epithelien kleiden einzelne Foveolae gastricae aus und reichen manchmal bis ins Oberflächenepithel.

Auffällig war das Färbeverhalten der Zellen dieser globoiden Dysplasie bei der kombinierten AB-PAS-Färbung bei pH 2,5. Die dysplastischen Epithelien zeigten als Folge eines unterschiedlichen Gehaltes an sauren und neutralen Mukosubstanzen im Gegensatz zu dem normalen Magenepithel eine blaurote Färbung.

Diese Beobachtung stimmt mit den Untersuchungen von YAMASHIRO (1977) an Siegelringzellcarcinomen überein, der aufgrund histochemischer Untersuchungen mit der PAS-Reaktion und Alcianblaufärbung 3 Typen von Siegelringzellen unterscheiden konnte, die durch ihren unterschiedlichen Gehalt an neutralen und sauren Schleimsubstanzen charakterisiert sind.

Im Gegensatz dazu zeigten die Zellen der "globoiden Dysplasie", die von BORCHARD et al. (1979) mit differenzierenden Schleimfärbungen untersucht wurden, nur eine

PAS-positive Reaktion, während die Alcianblaufärbung negativ verlief.

Nach unserer Beobachtung scheint jedoch gerade der Nachweis von sauren und neutralen Mukosubstanzen in den Zellen der "globoiden Dysplasie" in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von YAMASHIRO (1977) charakteristisch für die praecancerösen Siegelringzellcarcinomstadien.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde möchten wir diese dysplastischen Veränderungen als "Akkumulation amphophiler globoid-dysplastischer Epithelien" bezeichnen (Abbildungen 11 und 12).

In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß wir in einem Resektat einen hyperplasiogenen Polypen sahen, der unmittelbar im Randbereich eines uniformen Siegelringzellcarcinoms lag. Dieser hyperplasiogene Polyp zeigte an mehreren Stellen ausgedehnte Epithelveränderungen, die im HE-gefärbten Präparat durchaus den von BORCHARD (1979) als "globoide Dysplasie" bezeichneten Veränderungen entsprachen. Die AB-PAS-Färbung bei pH 2,5 zeigte jedoch hier kein charakteristisches amphophiles Färbeverhalten, sondern nur einen neutralen Schleimgehalt, sodaß wir diese Epithelveränderungen nicht als Praecancerose eines Siegelringzellcarcinoms interpretieren können, obwohl gerade in letzter Zeit die praecanceröse Bedeutung hyperplasiogener Polypen diskutiert wird.

E. Zusammenfassung

Aus dem Untersuchungsgut des Pathologischen Institutes der Universität Würzburg aus den Jahren 1974 bis 1976 wurden 24 Magenresektate mit Magenfrühcarcinomen von insgesamt 718 Magencarcinomen untersucht. Besondere Beachtung fanden praecanceröse Zell- und Gewebsveränderungen in der benachbarten Magenschleimhaut.

Die Auswertung umfaßt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Magenfrühcarcinome und der fortgeschrittenen Magencarcinome, sowie die Früherkennungsrate der Frühcarcinome mit 3,3% bezogen auf die entdeckten Magencarcinome. Die topographische Verteilung und Häufigkeit der makroskopischen Typen des Magenfrühcarcinoms wurden angegeben.

Die histologische Einteilung erfolgte sowohl in Anlehnung an GRUNDMANN in uniforme und pluriforme Carcinome als auch nach dem Vorschlag von LAURÉN in diffuse und intestinale Typen.

In der Nachbarschaft der Magenfrühcarcinome wurde in allen Fällen eine atrophische Gastritis mit einer intestinalen Metaplasie beobachtet, bei der komplette, inkomplette und proliferierende Formen unterschieden wurden.

Eine schwere Dysplasie (Dysplasie Grad III nach OEHLERT) war in 12 Fällen nachzuweisen. In der Mehrzahl konnte mit differenzierenden Schleimfärbungen die Entstehung

der schweren Dysplasie auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie belegt werden.

Für das Magenfrühcarcinom vom intestinalen Typ nach LAURÉN ergab sich im Gegensatz zum diffusen Typ eine morphologisch und zahlenmäßig belegbare Sequenz von atrophischer Gastritis mit proliferierender instestinaler Metaplasie, sowie eine Häufung von schweren Dysplasien auf dem Boden einer intestinal umgebauten Schleimhaut.

Bei einem Siegelringzellcarcinom konnte eine charakteristische Dysplasie mit beginnendem invasivem Wachstum nachgewiesen werden, die aufgrund ihres typischen Färbeverhaltens bei der kombinierten Alcianblau-PAS-Färbung bei pH 2,5 als "Akkumulation amphophiler globoid-dysplastischer Epithelien" definiert wurde.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Borchard, F., A. Mittelstaedt, G. Stux: Dysplasien im Resektionsmagen und Klassifikationsprobleme verschiedener Dysplasieformen. Verhandl. d. Dtsch. Gesellsch. f. Pathologie 63. Tagung, 250-257 (1979)

Büttner, D., R. Pichlmayr, E. Seifert: Das Magenfrühcarcinom. Chirurg 46: 65-72 (1975)

Cain, H., B. Kraus: Frühcarcinom des Magens. Dtsch. med. Wschr. 98: 1591-1596 (1973)

Elster, K., F. Kolaczek, K. Shimamoto, H. Freitag: Early gatric cancer-experience in Germany. Endoscopy 7: 5-10 (1975)

Elster, K., A. Thomasko: Klinische Wertung der histologischen Typen des Magenfrühcarcinoms. Eine Analyse von 300 Fällen. Leber Magen Darm 8: 219-327 (1978)

Elster, K., E. Seifert: Magenfrühcarcinom. Das gastroenterologische Kompendium. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden/ Köln/New York 70-71 (1979)

Elster, K., A. Thomasko, A. Wild: Klinisch relevante pathologisch-anatomische Befunde an 300 Magenfrühcarcinomen. In: Das Magenkarzinom. Hrsg. H.G. Berger, W. Bergemann, H. Oshima, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 73-78 (1980)

Grundmann, E.: Histologic types and possible initial stages in early gastric carcinoma. Beitr. Path., Bd. 154: 256-280 (1975)

Grundmann, E.: Early gastric cancer - today. Path. Res. Pract. 162: 347-360 (1978)

Grundmann, E.:	Das Frühcarcinom des Magens. Therapiewoche 28: 1160 (1978)
Heilmann, K.L.:	Gastritis - intestinale Metaplasie - Carcinom. In: Gastroenterologie und Stoffwechsel, Bd. 13 Georg Thieme Verlag Stuttgart (1978)
Hirota, T., M. Itabaski, K. Suzuki, S. Joshida:	Clinicopathologic study of minute and small early gastric cancer. Pathology annal Part 2, Vol. 15 (1980)
	International histological classification of tumors. No. 18 Histological typing of gastric and oesophageal tumors. World health organisation Geneva (1977)
Jass, J.R.:	Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. J. Clin. Path. 33: 801-810 (1980)
Johansen, A.A.:	Early gastric cancer. In: Current topics in pathology. Ed. by B.C. Morson, Springer Verlag (1976)
Konjetzny, G.:	Der Magenkrebs. Verlag Enke Stuttgart (1938)
Kuru, M.:	Atlas of early carcinoma ot the stomach. Nakayama - Shoten, Tokyo (1967)
Laurén, P.:	The two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta path. microbiolog. scand. 64: 31-49 (1965)
Masuda, H.:	Zur Verbesserung der Prognose des Magenkarzinoms. Therapiewoche 20: 1753 (1970)

Masuda, M., K. Kawai, T. Vematsu, K. Ida, Y. Wakabayashi, Y. Kobayashi, Y. Mori, K. Shimamoto, Y. Kohli, F. Misaki, K. Murakami: Clinical consideration of early gastric cancer. J. Kyoto Pref. Univ. Med. 79: 363 (1970)

Mennicken, C., C. Udewald, B.C. Manegold: Diagnostik und Therapie des Magenfrühcarcinoms. 10. Internationales Magensymposion Berlin (Mai 1978)

Miller, G., M. Kaufmann: Das Magenfrühcarcinom in Europa. Dtsch. med. Wschr. 100: 1946-1949 (1975)

Miller, G., P. Froehlicher: Magenfrühcarcinome in Europa aufgrund einer Umfrage 1974-1978. In: Das Magencarcinom. Hrsg.: H.G. Berger, W. Bergemann, H. Oshima, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 132-138 (1980)

Mowry, R.W.: Alcian blue techniques for the histochemical study of acidic carbohydrates. Journal of histochemistry and cytochemistry 6: 82 (1958)

Murakami, T.: Definition and gross classifications of early gastric cancer. GANN Monograph on cancer research 11: 53-55 (1971)

Nagayo, T., M. Ito, H. Yokoyama, T. Komagoe: Early phases of human gastric cancer: Morphological study. GANN 56: 101-120 (1965)

Nagayo, T.: Mode of origin of gastric mucosal cancer with special reference to that of "superficial spreading type". In: Epidemiological, experimental and clinical studies of gastric cancer. (R. Kinosita et al., eds.), Maruzen Co., Tokyo, 113-122 (1968)

Nagayo, T.: Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions. GANN Monograph on Cancer Res. 11: 245-256 (1972)

Nakamura, K., H. Sugomo, K. Takagi, A. Fuchigami: Histopathological study on early gastric cancer of the stomach: Some considerations on the ulcer-cancer by analysis of 144 foci of the superficial spreading carcinomas. GANN 58: 377-387 (1967)

Oehlert, W., P. Keller, M. Henke, M. Strauch: Die Dysplasien der Magenschleimhaut. Dtsch. med. Wschr. 100: 1950-1956 (1975)

Oehlert, W.: Klinische Pathologie des Magen-Darmtraktes. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart/ New York (1978)

Okabe, H.: Growth of early gastric cancer. Clinical study of growth and invasion patterns of early gastric cancer: its position in the natural history of gastric cancer. GANN Monograph on Cancer Research 11: 67-79 (1971)

Rehs, H.U.: Klinische Symptomatik des fortgeschrittenen Magencarcinoms und des Magenfrühcarcinoms. In: Das Magencarcinom.Hrsg. H.G. Berger, W. Bergemann, H. Oshima, Georg Thieme Verlag Stuttgart/ New York 107-112 (1980)

Schade, R.O.K.: The borderline between benign and malignant lesions in the stomach. In: Grundmann, E.,Grunze, H., Witte, S. (ed.): Early gastric cancer, Springer, Berlin/Heidelberg/New York 45 (1974)

Seifert, E., H. Ostertag, P. Otto: Incidence, localization and accuracy of endoskopy and guided biopsy. In: Early gastric cancer. Ed. by E. Grundmann, H. Grunze, S. Witte, Springer Verlag Berlin/Heidelberg/ New York (1974)

Sugano, H., K.Nakamura, K. Takagi: An atypical epithelium of the stomach. GANN Monograph on Cancer Res. 11: 257-263 (1972)

UJCC-International Union Against Cancer. TNM Klassifikation der Tumoren. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/ New York (1979)

Watanabe, H., F. Hirose, S. Takizawa, Y. Terada, J. Fuji, T. Ohkita: A mode of incipient growth in chemically induced signet ring cell carcinoma of the canine stomach. Path. Res. Pract. 164: 216-223 (1979)

Whitehead, R.: Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. In: Bennington J.L. (ed.): Major problems in Pathology. W.B. Saunders Comp. Ltd. London/ Philadelphia/ Toronto, 39-45 (1973)

Wiendl, H.J.: Zur Frühdiagnose des Magenkarzinoms. Enke, Stuttgart (1975)

Yamagata, S., H. Masuda: In: L. Demling (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie. Thieme Verlag Stuttgart (1973)

Yamashiro, K., H. Suzuki, T. Nagayo: Electron microscopic study of singet-ring cells in diffuse carcinoma of the human stomach. Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 374: 275-284 (1977)

Yoshii, T.: Intestinale Metaplasie, atypisches Epithel und ihre Beziehungen zur malignen Entartung.
In: Das Magenkarzinom (Hrsg.: H.G. Berger et al.), Thieme Verlag, Stuttgart/New York 19-28 (1980)

Herrn Professor Dr.med.W.Romen danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die stets wohlwollende Betreuung.

Herrn Professor Dr.med.H.-W.Altmann danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr.med.J.Bertling für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und freundschaftliche Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Herbert für die Ausführung der photographischen Arbeiten bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 7. Juni 1948 wurde ich, Günter Schwarzbach, als drittes Kind des Arztes Dr.med.Richard Schwarzbach und seiner Ehefrau Wilma, geborene Peukert, in Bad Königshofen geboren.

Von 1954 bis 1959 besuchte ich die Volksschulen in Bad Königshofen und Troisdorf, danach die Gymnasien in Siegburg, Landsberg, Fürstenfeldbruck und Bad Königshofen, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1969 bis 1971 leistete ich den Wehrdienst ab.

Im Wintersemester 1971 begann ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg, wo ich im April 1978 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ablegte.

Am 8. Mai 1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Im Oktober 1978 begann ich mit der Facharztausbildung an der Universitäts-Augenklinik Würzburg.

Würzburg, den 25.1.1982

Günter Schwarzbach